

ADMINISTRATION SYSTEM TO TARGET OF INTESTINE

Publication number: JP62105324 (A)

Publication date: 1987-08-28

Inventor(s): DAVIES JOHN DESMOND [US]; TOUITOU ELKA [US];
RUBINSTEIN ARNOLD [US] *

Applicant(s): SCHERER CORP R P *

Classification: A61K38/00; A61K38/22; A61K47/00; A61K47/12; A61K47/20;

- international: A61K9/48; A61K9/64; (IPC1-7); A61K37/02; A61K37/24;
A61K9/48

- European: A61K47/12; A61K47/20; A61K9/48H4; A61K9/48Z

Application number: JP19860262174 19861128

Priority number(s): IL19850077186 19851129

Also published as:

JP2633843 (B2)

EP0225189 (A2)

EP0225189 (A3)

EP0225189 (B1)

US4916021 (A)

more >>

Abstract not available for JP 62105324 (A)

Abstract of corresponding document **EP 0225189 (A2)**

A capsule for oral administration of a pharmaceutically active ingredient contains a pharmaceutical composition comprising the active ingredient, for example, a peptide, an absorption promoter and usually, a carrier. The absorption promoter is capable of enhancing absorption of the active ingredient from the intestine into the bloodstream. The capsule is coated with a film forming composition, which film is sufficiently insoluble at a pH below 7 as to be capable of protecting the capsule and its contents from the digestive juices until the capsule reaches a region below the upper part of the intestine, whereupon the coating and capsule are capable of eroding or dissolving to release the active ingredient for absorption into the bloodstream.

.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: 86309305.0

51 Int. Cl.⁴: A 61 K 9/48
 A 61 K 47/00

22 Date of filing: 28.11.86

30 Priority: 29.11.85 IL 77186

43 Date of publication of application:
 10.06.87 Bulletin 87/24

64 Designated Contracting States:
 AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Applicant: R.P. SCHERER CORPORATION
 West Big Beaver Road
 Troy Michigan 48064(US)

72 Inventor: Davies, John Desmond
 30, Newberry Place
 Grossepointe Farms Michigan 48236(US)

72 Inventor: Touitou, Elka
 54, Kubovi Street
 Jerusalem(IL)

72 Inventor: Rubinstein, Arnold
 123, Mishmar Hayarden Street
 Tel Aviv(IL)

76 Representative: Coleiro, Raymond et al,
 MEWBURN ELLIS & CO, 2/3 Cursitor Street
 London EC4A 3BQ(GB)

64 Targeted enteral delivery system.

67 A capsule for oral administration of a pharmaceutically active ingredient contains a pharmaceutical composition comprising the active ingredient, for example, a peptide, an absorption promoter and usually, a carrier. The absorption promoter is capable of enhancing absorption of the active ingredient from the intestine into the bloodstream. The capsule is coated with a film forming composition, which film is sufficiently insoluble at a pH below 7 as to be capable of protecting the capsule and its contents from the digestive juices until the capsule reaches a region below the upper part of the intestine, whereupon the coating and capsule are capable of eroding or dissolving to release the active ingredient for absorption into the bloodstream.

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A) 昭62-195324

⑫ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)8月28日

A 61 K 9/48

B-6742-4C

// A 61 K 37/02
37/24

E-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全13頁)

⑭ 発明の名称 目標とする腸への投与システム

⑮ 特 願 昭61-282174

⑯ 出 願 昭61(1986)11月28日

優先権主張 ⑰ 1985年11月29日 ⑱ イスラエル(I L) ⑲ 77186

⑳ 発 明 者 ジョン デスモンド アメリカ合衆国、ミシガン 48236、グロスポイント フ
アイビーズ
㉑ 発 明 者 エルカ トウイトウ イスラエル国、エルサレム、クボビストリート 54
㉒ 発 明 者 アルドン ルビンステ イスラエル国、テル アビブ、ミシユマル ハヤルゲン
イン ストリート 123
㉓ 出 願 人 アール、ビー、シエラ アメリカ合衆国、ミシガン 48084、トロイ、ウエスト
ー コーポレイション ビツグ ビーバー ロード (番地なし)
㉔ 代 理 人 丹理士 青木 朗 外4名

明細書の発明(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称

目標とする腸への投与システム

2. 特許請求の範囲

1. 医薬的活性成分の経口投与のためのカプセルであって、該カプセルは医薬組成物を含み、該組成物は活性成分及び腸から血液中への活性成分の吸収を増進することができる吸収プロモーターを含有し、そして該カプセルはフィルム形成組成物により被覆され、該フィルムは、活性成分が消化液によって、有意に遅に影響されないのであるよう、該カプセルが運送するまで、消化液からそのカプセル及びその含有物を保護することができるように、 pH 7以下の pH で十分に不溶性であり、その後、吸収のために血液中へ活性成分を放出するために慢食又は溶解することができるカプセル。

2. 前記活性成分がペプチド又はタンパク質である特許請求の範囲第1項記載のカプセル。

3. 前記活性成分がインシュリンである特許請求の範囲第2項記載のカプセル。

4. 前記活性成分がガストリン、ペントガストリン、カルシトニン、ヒト成長ホルモン、グルカゴン、副腎皮質刺激ホルモン、ルチニシン、(leutinising) 放出ホルモン、エンケファリン、オキシコチン、副甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン又はパロプレッシンである特許請求の範囲第2項記載のカプセル。

5. 前記活性成分が β -ラクトム抗生物質である特許請求の範囲第1項記載のカプセル。

6. 前記 β -ラクトム抗生物質がベニシリシ、アンピリシリン、アモキシシリン、メタシリン、カルベニシリシ、セフォキシチン、セファマンドール、セファドリン、セフメゾール、セファノリン、オキサセファロスポリン又はN-ホルムイミドイルチエナマイシンである特許請求の範囲第5項記載のカプセル。

7. 前記吸収プロモーターが有機性芳香族カルボン酸、エステル、アミド又はその塩である特許請求の範囲第1〜5項のいづれか1つに記載のカプセル。

8. 前記吸収プロモーターが、サリチル酸又はその塩である特許請求の範囲第7項記載のカプセル。

9. 前記吸収プロモーターが、サリチル酸；5-メトキシサリチル酸；5-メチルサリチル酸；3-メチルサリチル酸；5-tert-オクチルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；5-ブromoサリチル酸；3, 5-ジブromoサリチル酸；3-メトキシ-サリチル酸；5-オクチルオキシサリチル酸；5-ブトキシサリチル酸；5-クロロサリチル酸；又は前記酸のいずれかのナトリウム塩である特許請求の範囲第8項記載のカプセル。

10. 前記吸収プロモーターが、ホモバニリン酸；2, 5-ジヒドロキシ安息香酸；2, 4-ジヒドロキシ安息香酸；3-メトキシ-2-ヒドロキシフェニルスルホン酸；グアイコールスルホン酸；2-ヒドロキシフェニル酢酸；2-ヒドロキシフェニルメタンスルホン酸；5-トリフルオロ

チル-2-ヒドロキシ安息香酸；2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸；又は前記酸のいずれかのナトリウム塩である特許請求の範囲第7項記載のカプセル。

11. 前記吸収プロモーターが、5-メトキシサリチル酸；サリチル酸；2, 5-ジヒドロキシ安息香酸；2, 4-ジヒドロキシ安息香酸；3-メチルサリチル酸；5-メチルサリチル酸；5-tert-オクチルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；5-ブromoサリチル酸；3, 5-ジブromoサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；5-ブromoサリチル酸；3, 5-ジブromoサリチル酸；5-ブromoサリチル酸；3, 5-ジブromoサリチル酸；2-ヒドロキシフェニル酢酸；5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ安息香酸；3-メトキシサリチル酸；5-オクチルオキシサリチル酸；5-ブトキシサリチル酸；5-クロロサリチル酸；2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸；又は前記酸のいずれかのナトリウム塩である特許請求の範囲第2, 3又は4項記

載のカプセル。

12. 前記吸収プロモーターが、5-メトキシサリチル酸；サリチル酸；ホモバニリン酸；2, 5-ジヒドロキシ安息香酸；2, 4-ジヒドロキシ安息香酸；5-メトキシ-2-ヒドロキシフェニルスルホン酸；3-メチルサリチル酸；5-メチルサリチル酸；5-tert-オクチルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；3, 5-ジブromoサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；グアイコールスルホン酸；2-ブromoサリチル酸；3, 5-ジブromoサリチル酸；5-ブromoサリチル酸；3, 5-ジブromoサリチル酸；2-ヒドロキシフェニル酢酸；2-ヒドロキシフェニルメタンスルホン酸；5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ安息香酸；3-メトキシサリチル酸；5-オクチルオキシサリチル酸；5-ブトキシサリチル酸；3, 4-ジヒドロキシフェニル酢酸；5-クロロサリチル酸；2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸；サリチル酸又は前記酸のいずれかのナトリウム

塩である特許請求の範囲第5又は6項記載のカプセル。

13. 前記吸収プロモーターが界面活性剤である特許請求の範囲第1～6項のいずれか1つに記載のカプセル。

14. 前記界面活性剤が a) 高級脂肪酸塩と b) 脂肪アルコール又はグリセリドとの混合物である特許請求の範囲第13項記載のカプセル。

15. 前記成分b) がモノ-又はジ-グリセリドである特許請求の範囲第14項記載のカプセル。

16. 前記高級脂肪酸塩がナトリウム라우レートであり、そして前記脂肪アルコール又はグリセリドがセチルアルコール、ステアリアルアルコール、グリセリルモノラウレート又はグリセリルモノカプロエートである特許請求の範囲第14項記載のカプセル。

17. 前記薬量賦形物が医薬的に許容できる湿性を含む特許請求の範囲第1～15項のいずれか1つに記載のカプセル。

18. 前記湿性がオイルである特許請求の範囲第

1?項記載のカプセル。

19. 前記オイルがアラキス油である特許請求の範囲第18項記載のカプセル。

20. 前記担体が400~4000の分子量を有するポリエチレングリコールから成る特許請求の範囲第17項記載のカプセル。

21. 前記カプセルのシェルがゼラチン組成物から成る特許請求の範囲第1~第20項のいずれか1項に記載のカプセル。

22. 前記フィルム形成組成物がアクリルポリマーから成る特許請求の範囲第1~第21項のいずれか1項に記載のカプセル。

23. 前記アクリルポリマーがアクリル酸又はメタクリル酸及び/又は少なくとも1つのメチルアクリレートに由来する陰イオン性コポリマーである特許請求の範囲第22項記載のカプセル。

24. 前記アクリルポリマーがアクリルコポリマーの混合物である特許請求の範囲第23項記載のカプセル。

25. 前記アクリルポリマーが2種のアクリルコ

ポリマーの混合物であり、第1の前記コポリマーがアクリル酸エステル及びメタクリル酸エステル並びに少量の第四アンモニウム基に由来し、前記第四アンモニウム基：前記エステル基のモル比が約1:4.0であり、そして約150,000の平均分子量を有し、そして第2の前記コポリマーがメタクリル酸及びメチルメタクリレートに由来し、遊離カルボキシル基：エステル基のモル比が約1:2であり、そして約135,000の平均分子量を有し、前記第1及び第2のコポリマーがそれぞれ2:3の割合の量で混合物中に存在する特許請求の範囲第24項記載のカプセル。

26. 前記アクリルポリマーが3種のアクリルコポリマーの混合物であり、第1の前記コポリマーがアクリル酸エステル及びメタクリル酸エステル並びに少量の第四アンモニウム基に由来し、前記第四アンモニウム基：前記エステル基のモル比が約1:4.0であり、そして約150,000の平均分子量を有し、第2の前記コポリマーがメタクリル酸及びメチルメタクリレートに由来し、遊離カルボ

キシル基：エステル基のモル比が約1:2であり、そして約135,000の平均分子量を有し、そして第3の前記コポリマーがメタクリル酸及びメチルメタクリレートに由来し、遊離カルボキシル基：エステル基のモル比が約1:1であり、そして約135,000の平均分子量を有し、前記第1、第2及び第3のコポリマーがそれぞれ1:1:3の割合の量で混合物中に存在する特許請求の範囲第24項記載のカプセル。

27. 医薬的活性成分の経口投与のためのカプセルであって、該カプセルは医薬組成物を含み、該組成物は活性成分及び小腸の上部下の領域から血流中への活性成分の吸収を増強することができる吸収プロモーターを含有し、そして該カプセルはフィルム形成組成物により被覆され、該フィルムは、カプセルが経口に達するまで、胃液及び腸液からそのカプセル及びその含有物を保護することができるように、7以下のpHで十分に不溶性であり、その後、吸収のために血流中へ活性成分を放出するために侵食又は溶解することができるカプセル。

セル。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、腸、たとえは結腸の領域で薬物を放出することができる、目標とする腸への投与システムに関し、そしてここで該薬物は消化液によって有害に逆に影響を及ぼされない。

(従来の技術)

患者に経口投与し、そして胃を通過して保護されないで通過する場合、いくつかの薬物、たとえはインシュリン及び他のタンパク質又はペプチドは、不十分な効能を示す。

たとえは、糖尿病患者における経口投与されたインシュリンの不十分な効能は、主に、この物質の2つの特性による：すなわち、

(α) インシュリンが腸腔ホルモセンバチドであり、そして従って、胃腸管の通過の間、特にその上の領域においてタンパク分解による不活性化を受け、そして

(b) インシュリンは、高分子量オリゴマーを形成するために自己集合する高い傾向を有し、そして分子量の増大の結果として、血管によって腸腔を通過するインシュリンの量が、適切な治療効果を達成するためには不十分である。

インシュリンが、吸収プロモーターとして非イオン性界面活性剤、Cetacresol[®]の存在下で空腸内に注入される場合、有意な低血糖がラット中に誘発されることは、本発明の共同発明者によって示されて来た [Tonitoo など、*J. Pharm. Pharmacol.* (1980), 32, 108 ~ 110]。インシュリンが、空腸の吸収部位へのその移動の間、適切な速度により劣化に対して保護されている場合、インシュリン吸収がインシュリン及び界面活性剤を含む、適切に製造された生成物の経口投与によって達成される。

アメリカ特許第4468895号及び第4464363号は、薬物に加えて、直腸から血液中への薬物の吸収を増強するために吸収プロモーター、たとえば5-メトキシシチル酸を含む、直腸から投与される

劣化しないフィルム形成ポリマーを含む、そしてその外部は、医薬的に許容できる腸被膜である。

しかしながら、そのような組成物は、有意量の活性成分の血液中への吸収を可能にするために予定されていない。

従って、実施上の観点からむしろに所望されるが、消化液によって破壊されやすい薬物、たとえばインシュリンの経口投与のためのユニット剤形は、現在まで好結果をもたらしていない。

〔発明が解決しようとする問題点〕

従って、その問題は、薬物、たとえばペプチドをタンパク質加水分解から保護し、そして結腸から血液中への有用な吸収を達成することである。当研究者は、腸からの吸収の増強を導く、カプセル含有物のある物質を含む、破壊カプセルの投与システムを見出した。

〔問題点を解決するための手段〕

この投与システムは、薬物の非毒性化の減少及

薬物形を説明する。

しかしながら、そのような直腸への投与は、患者にとって不都合である。

GB-B-2123695号は、結腸又は直腸の疾患の局部治療のために5-アミノノサリチル酸を含む錠剤又はカプセルから成る経口投与できる投与形を説明する。その剤形は、60~150ミクロンの厚さの層のBudagil S (部分的にメチルエステル化されたメタクリル酸ポリマーである、商業的に入手できる陰イオン性ポリマー ("Budagil" が商標である)) により被覆される。その被覆は、pH7以下の胃液及び腸液中において不溶性であり、そして結腸液中において可溶性であり、その結果、その錠剤剤形は、それが結腸に達するまでのままで残る。

US-A-4432966号は、結腸中での分解のために、活性成分、たとえばネオマイシン及びブレンソロンを含む圧縮された錠剤を記載する。その錠剤は、二重被覆されていて、その内部は微結晶セルロース及び中性又はアルカリ性媒体によって

び薬物吸収の増大をもたらす。

本発明は、医薬的に活性の成分 (今後「薬物」と言及する) の経口投与のためのカプセルを提供し、該カプセルは医薬組成物を含有し、該組成物は、薬物、腸から血液中への吸収を増強することができる吸収プロモーター及び所望により、医薬的に許容できる適切な賦形剤を含む。そして該カプセルはフィルム形成組成物により被覆され、該フィルムは、活性成分が消化液によって有意に速に影響されないであろう領域にカプセルが達するまで、消化液からそのカプセル及びその含有物を保護することができるように、7以下のpHで十分に不溶性であり、その後、その被覆及びカプセルは、吸収のために血液中に薬物を放出するために侵食又は溶解することができる。

本発明の、目標とする腸への投与システムは、

- (i) 不完全に吸収され、そして/又は (ii) 胃液又は小腸液によって劣化され、そして/又は (iii) 胃/小腸において副作用を誘発するいづれかの薬物に、特に適用できるが、しかし医薬的有

用なペプチド又はタンパク質薬物、たとえばインシュリン、ガストリン、ペングガストリン、カルシトニン、ヒト成長ホルモン、グルカゴン、副腎皮質刺激ホルモン、ルチニシチン放出ホルモン、エンケファリン、オキシコチン、副甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン及びバソプレッシンの投与のために特に有用である。

カプセルは、タンパク質分解がかなり低い胃腸管の底部内の領域で薬物を効果的に放出するように適合されている。そのような放出は、小腸の上部、小腸の下部及び直腸下の領域で起こることができる。しかしながら、好ましいカプセルは、空腸又は結腸、特に結腸にその薬物を放出する。

特に好ましい解形は、適切なポリマー、たとえばポリアクリルポリマー（pH依存特性を有する）により被覆されたゼラチンカプセル中に含まれる、1つの含有インシュリンである。

そのカプセルは、軟質又は硬質ゼラチンカプセルであることができる。

軟質ゼラチンカプセルのシェルは、ゼラチン、

又は変性ゼラチン、たとえばブタル化された又はスタシネート化されたゼラチンから成るカプセル組成物及び可塑性、たとえば多価アルコール、（たとえばグリセロール）から製造される。

特定の場合、多価アルコールのブレンド又は1又は複数の多価アルコールと他の可塑性とのブレンド、たとえばグリセロールとソルビトール溶液とのブレンド又はグリセロールとソルビトール/ソルビタン混合物とのブレンドが好ましい。

軟質ゼラチンカプセル組成物は、さらに水（乾燥蒸発される）を含み、そしてさらに他の添加剤、たとえば不透明剤、（たとえばシリコン油）、防腐剤（たとえばカリウムソルベート）及び着色剤を含むことができる。

軟質ゼラチンカプセルのシェル組成物（乾燥前）は、好ましくは、ゼラチン又は置換されたゼラチン30〜50重量部、可塑性15〜40重量部及び水16〜40重量部を含み、そしてそれは、組成物の合計重量に基づく。

乾燥されたカプセルにおいては、ゼラチン又は

置換されたゼラチンは、普通、組成物の合計重量の40〜70重量%とあり、そして可塑性は、10〜50重量%である。

典型的な軟質ゼラチンカプセル組成物（乾燥後）は、本質的に次の成分を含む：

ゼラチン	57.65% w/w
グリセリン	28.95% w/w
シリコン油	13.14% w/w
カリウムソルベート	0.26% w/w

硬質ゼラチンカプセルのシェルは、好ましくは、ゼラチンを含むカプセル組成物及び少量の可塑性、たとえばグリセロールから製造される。

ゼラチンの他に、カプセルのシェルは、炭水化物材料から製造され得る。

カプセル組成物は、さらに必要な場合、着色剤、風味剤及び不透明剤を含むことができる。

本発明のカプセル中に存在する医薬組成物の吸収プロモーターは、好ましくは有機芳香族カルボン酸又はエステルもしくはそのアミドである。その例は、サリチル酸及びサリチレート、たとえば

5-メトキシサリチル酸；5-メチルサリチル酸；3-メチルサリチル酸；5-tert-オクチルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；3、5-ジイソプロピルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；5-プロモ-サリチル酸；3、5-ジブロードサリチル酸；3-メトキシサリチル酸；5-オクチルオキシサリチル酸；5-プロキシサリチル酸；5-クロロサリチル酸；及びそのナトリウム塩である。

他の例は、ホモバニリン酸；2、5-ジヒドロキシ-安息香酸；2、4-ジヒドロキシ安息香酸；5-メトキシ-2-ヒドロキシフェニルスルホン酸；ジアイスルホン酸；2-ヒドロキシフェニル酢酸；2-ヒドロキシフェニルメタン酢酸；5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ安息香酸；2-ヒドロキシ-3-メトキシ-安息香酸；及びそのナトリウム塩である。

他の有用な吸収プロモーターは、界面活性剤、たとえばa) 高級脂肪酸塩及びb) 脂肪アルコール又はグリセリドの混合物である。

好ましい界面活性剤は、ナトリウムラウレートとセチルアルコール、ステアシルアルコール、グリセリルモノステアレート又はグリセリルモノカプロレートとの混合物、特にナトリウムラウレート／セチルアルコールの混合物である。

吸収プロモーターの選定は、薬物に依存し、そして特に卓越した効果でプロブチド又はタンパク質、たとえばインシュリン、ペンタガストリン及びガストリンの吸収を増強するプロモーターは、

5-メトキシサリチル酸：サリチル酸；2, 5-ジヒドロキシ-安息香酸；2, 4-ジヒドロキシ安息香酸；3-メチルサリチル酸；5-メチルサリチル酸；5-tert-オクチルサリチル酸；3-tert-ブチル-6-メチルサリチル酸；3, 5-ジイソプロピルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；5-プロモ-サリチル酸；3, 5-ジプロモ-サリチル酸；5-ロードサリチル酸；3, 5-ジロードサリチル酸；2-ヒドロキシフェニル酢酸；5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ安息香酸；3-メトキシサリチル

酸；5-オクチルオキシサリチル酸；5-ブトキシ-サリチル酸；5-クロロサリチル酸；2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸；及びそのナトリウム塩である。

インシュリンの良好な吸収はまた、ナトリウムラウレート／セチルアルコール（1：4）の界面活性剤混合物を用いて、達成される。

特に卓越した効果をもって、 β -ラクタム抗生物質、たとえばペニシリンG、アンピシリン、アモキシシリン、メタシリン、カルベニシリン、セファキシチン、セファマンデル、セファピリン、セフトゾール、セフマニオン、オキサセファロスポリン及びN-ホルムイミドイルチエナマイシンの吸収を増強するプロモーターは、5-メトキシサリチル酸；サリチル酸；ホモバニリン酸；2, 5-ジヒドロキシ-安息香酸；2, 4-ジヒドロキシ安息香酸；5-メトキシ-2-ヒドロキシフェニル酢酸；3-メチルサリチル酸；5-メトキシ-2-ヒドロキシフェニル酢酸；3-メチルサリチル酸；5-メチルサリチル酸；

5-tert-オクチルサリチル酸；3-tert-ブチル-6-メチル-サリチル酸；3, 5-ジイソプロピルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；グアイコシルボン酸；5-プロモ-サリチル酸；3, 5-ジプロモ-サリチル酸；5-ロードサリチル酸；3, 5-ジロードサリチル酸；2-ヒドロキシフェニル酢酸；2-ヒドロキシフェニル-メタンサルホン酸；5-トリフルオロメチル-1-ヒドロキシ-安息香酸；3-メトキシサリチル酸；3, 4-ジヒドロキシフェニル酢酸；5-クロロサリチル酸；2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸；サリチル酸；及びそのナトリウム塩である。

一般的に、本発明の薬物形における吸収プロモーターの量は、おのおののユニット投与量において1~1000mgである。薬物+吸収プロモーターの合計割合における吸収プロモーターの百分率は、普通、20~35%であり、そして好ましくは、プロモーター+薬物の合計割合におけるプロモーターの割合は、30~60%である。プロモーター+薬

物に対する量とも好ましいプロモーターの割合は、50%である。

薬物及び吸収プロモーターの他に、医薬組成物は、一般的に液体、たとえば400~5000、好ましくは600~4000の分子量を有するポリエチレングリコール~~及び4000~4000の分子量を有する液体ポリエチレングリコール~~と有する液体ポリエチレングリコール及び600の分子量を有する液体ポリエチレングリコールの混合物、又は油、たとえば大豆油、アラキス油もしくは、中間鎖の脂肪族のエステル、たとえば精留されたコナツツ油からのC₁₀₋₁₂の脂肪族のトリグリセリド、たとえばカプリル／カプリントリグリセリド混合物（場合によっては、少量（5%）のリノール酸を含む）又はC₁₀₋₁₂の飽和脂肪族のプロピレングリコールのジエステル、たとえばプロピレングリコールのジエステル、たとえばプロピレングリコールのジエステルを含む。

滅菌組成物は、好ましくは、メタクリル酸及びメタタリル酸エステルの陰性コポリマー、たとえば商標「Hudragil」(TM)として商業的に入手で

あるコポリマーである。Eudragitは、種々の形で使用され得る。そのようなコポリマー又はより好ましいそのようなコポリマーの混合物はまた、さらにフィルム形成成分、たとえばエチルセルロース（商標「Ethocel」として入手できる）又はセラックと併に混合され得る。

典型的なメタクリル酸/メタクリレートコポリマーは、次のコポリマーである。

Eudragit R S—アクリル酸エステル及びメタクリル酸エステル並びに少量の第四アンモニウム基に由来したコポリマー。これらのアンモニウム基：残存する中性の（メタ）アクリル酸エステルのモル比は、1：4.0である。そのコポリマーの平均分子量は、約150,000である。

Eudragit S—メタクリル酸及びメチルメタクリレートに由来した陽性コポリマー。遊離カルボキシル基：エステル基の比は、約1：2である。そのコポリマーの平均分子量は、約135,000である。

Eudragit L—メタクリル酸及びメチルメタクリレートに由来した陰性コポリマー。遊離カルボ

キシル基：エステル基の比は、約1：1である。そのコポリマーの平均分子量は、約135,000である。

種々の形のEudragitが、種々の投与システムについて試験され、そして満足するシステムの際には、蘇インシュリン8 i. u. 及びアクリス抽出界面活性剤混合物（ナトリウムラウレート：セチルアルコール=1：4）2.0 mgを含む約100 mgの量により造られた前述の軟質ゼラチンカプセルが存在する。そのカプセルは、種々のEudragit R S、L及びSの混合物により被覆された。

被覆されたカプセルの放出速度に依存するインビトロのpHが、¹²⁵I—インシュリンを用いてシンチレーションカウンティングによって試験された。7.5～8.0の範囲のpHでの放出に関して、最良の結果を与える、それぞれ被覆組成物を含む2種の剤形（R S 1及びR S 2）が、さらにラットに関する研究のために選択された。そのようなカプセルがラット（270 g）に投与され、そしてインシュリン吸収が、得られた低血糖効果の測定によって決定された。選択された2種の剤形の様口

投与は、対照と比較する場合、有意な（ $P < 0.01$ ）低血糖を与えた。効果時間、効果コース及び効果の強さは、この値、詳しく示されるであろうように、試験された製剤のそれぞれで異なった。界面活性剤を含むカプセルのブレ投与は、血糖プロフィールを変化せしめなかった。ポスト投与は、R S 2の効果をも1～2時間、延長した。

本発明の態様は、次の例でさらに詳しく記載されるであろう。添付図面のうちに説明されるであろう。

ゼラチンカプセル中への注入のための要素組成物の例。

例1—3

本発明を具体化するカプセル中への封入のために、ポリエチレングリコールに基づき、そしてペプチド薬物、すなわちインシュリン、カルシトニン及びヒト成長ホルモンをそれぞれ含む3種の製剤は、次の通りである。

以下余白

成 分	例 1	例 2	例 3
	インシュリン	カルシトニン	ヒト成長ホルモン
ペプチド	2.0 i.u. (約1 mg)	8.0 i.u. (約1 mg)	4 i.u. (約2 mg)
ナトリウム5- デキストロサリチレート	(1) 150.0 mg	150.0 mg	150.0 mg
PEG 4000	(2) 3.5 mg	3.5 mg	3.5 mg
PEG 600	(3) 187.5 mg	187.5 mg	186.5 mg
カプセルの充填重量	342 mg	342 mg	342 mg

(1) 吸収プロモーター。

(2) 4000の分子量のポリエチレングリコール—粘度を上昇せしめ、そして固形粒子の懸濁を可能にする固体増粘剤。

(3) 600の分子量を有するポリエチレングリコール—液体化増粘剤。

おのおの成分の量は、最適な製剤及び治療効果を得るためには、他の薬物に関して上と異なるであろう。上の製剤は、硬質又は軟質のゼラチンカプセル中に注入されるように設計されている。

特開昭62-135324(8)

上の製剤が軟質のゼラチンカプセル内に封入される場合、そのシュルは、

ゼラチン	57.55% w/w
グリセリン	28.95% w/w
シリコン油	13.14% w/w
カリウムソルベート (防腐剤)	0.28% w/w

を含有する。

例4～6

本発明を具体化するカプセル中への封入のために、ペプチド薬物、すなわちインシュリン、カルシトニン及びヒト成長ホルモンをそれぞれ含有する、3種の油性基材の製剤は、次の通りである。以下余白

成分	例4	例5	例6
	インシュリン (豚)	カルシトニン (豚)	ヒト成長 ホルモン
ペプチド	20 i.u. (約1mg)	80 i.u. (約1mg)	4 i.u. (約2mg)
ナトリウム5- ノードキシ サリチレート (1)	150.0mg	150.0mg	150.0mg
脂肪ミックス (5)	15.0mg	15.0mg	15.0mg
大豆レシチン (2)	3.0mg	3.0mg	3.0mg
Tween (TM)			
80 (3)	7.5mg	7.5mg	7.5mg
Niglyol (TM)			
812 (4)	123.5mg	123.5mg	122.5mg
カプセルの充填 重量	300.0mg	300.0mg	300.0mg

(1) 吸収プロモーター。

(2) 溶解剤。

(3) 20モルのオキシエチル化されたソルビタンモノオレエート界面活性剤。

(4) 精製されたココナツ油からのC₁₂₋₁₈の脂肪酸 (主にカプリル酸及びカプリン酸) のトリグリセリド (懸濁媒体として)。

(5) 増粘剤。

上の製剤は、例1～3に与えられたシュル製剤の硬質ゼラチンカプセル又は軟質ゼラチンカプセル内に封入される。

例7～9

例4～6の製剤に類似する (但し、例4～5の界面活性剤よりも高濃度のそれを含む) 3種の油性基材の製剤は、次の通りである。

成分	例7	例8	例9
	インシュリン (豚)	カルシトニン (豚)	ヒト成長 ホルモン
ペプチド	20 i.u. (約1mg)	80 i.u. (約1mg)	4 i.u. (約2mg)
ナトリウム5- ノードキシ サリチレート	150.0mg	150.0mg	150.0mg
脂肪ミックス	15.0mg	15.0mg	15.0mg
大豆レシチン	3.0mg	3.0mg	3.0mg
Tween 80	45.0mg	45.0mg	45.0mg
Niglyol 812	86.0mg	86.0mg	85.0mg
カプセルの充填 重量	300.0mg	300.0mg	300.0mg

上の例7～9の製剤は、例1～3に与えられたシュル製剤の軟質又は硬質ゼラチンカプセル、たとえば軟質ゼラチンカプセル中に封入される。高い濃度の界面活性剤を含む製剤 (例7～9) は、水性媒体中においてカプセル含有物の自己乳化を促進することができる。さらに、そのような高い濃度で、界面活性剤は、さらに吸収の促進を助けるであろう。

おのおのの製剤型において、おのおのの成分の量は、最適な製剤及び治療効果を得るために、与えられた薬物に關して異なる。界面活性剤の選択はTween 80に限定されない。すなわち調整及び効能の必要条件を満たす他の界面活性剤もまた、使用され得る。

本発明を具体化するカプセルの例

剤形の製剤のために使用される薬物及び添加剤は、豚インシュリンLeo Neutral 100 iu/mg (Nordisk Gentofte, Denmark) 及び99% Cl₂/H₂の比活性及び98%の放射化学的純度を有する¹²⁵I-豚インシュリン (NEN) であった。ナト

リウムラウレート及びセチルアルコール (Sigma) は、化学的に純粋な物質であり、そしてアラキス油は B. P. 必要条件に適合した。

経口剤デザイン

経口剤のデザインは、ポリアクリルポリマー (Eudragit (TM) (Rohm Pharma, Germany)) により被覆された、pH 依存性溶解特性を有する軟質ゼラチンカプセル中へのインシュリン製剤の導入に基づかれた。その軟質カプセルは、実験の間、それらの使用に従って種々の組成物により充填された。その組成物は、第1表に示されている。種々の割合での Eudragit RS, L 及び S の有機溶媒溶液を使用し、カプセルを被覆した (第2表)。製剤の形態 (第1表)。

豚インシュリン溶液 (Ins Neutral) 800 mEq を、ナトリウムラウレート 40 mg 及びセチルアルコール 180 mg と共に混合し、そして 40 °C に加熱した。アラキス油を添加し、総製剤 1000 mg を得た。アラキス油を含む軟質ゼラチンカプセルを、注射器を用いてからにし、そしてその活性膜製剤により充

填した。全体を、溶解されたゼラチンにより閉じた。

インビトロでのインシュリン放出測定

被覆有効性を、USP 分解装置 (USP XIX, 1975) を用いて、インビトロで試験した。使用される放出媒体は、人工的な胃液 (50 ml の N HCl / l) 及びそれぞれ 6.0、6.5、7.0、7.5 及び 8.0 の pH のリン酸緩衝液であった。おのおの実験において、6 個のカプセルを、1 時間、胃液の中に入れ、すぐに蒸留水によりすすぎ、そしてリン酸緩衝液に移した。インビトロで pH 依存性放出の経過を、溶たいインシュリン (第1表)、USP 溶解バスケット及びリン酸緩衝液 400 ml により希釈された¹²⁵I-インシュリンを用いて、シンチレーションカウンタによって試験した。おのおの得られた値は、3 回の実験の平均である。

動物実験デザイン

胃腸の内腔の選択された領域中へのインシュリンの方向によって得られた結果は、タンパク質分解が比較的低い腸の部分において、吸収プロモ-

ーターの存在下でインシュリンを供給するように計画された経口剤の有効性を調べることを価値あるであろうことを提案した。

剤形としてのゼラチンカプセルの選択の原理は、この形: 1) インシュリン及びプロモーターが分子的に分離される場所への油状組成物の導入、2) 結腸中への薬物放出を目標とするための被覆、によって示される広い製剤可能性に基づかれている。

Hebrew University 系種ラット (270 g) を、実験の間、20 時間、食物を与えなかった。この実験の間、ラットは、好みのままに水を得た。カプセルを、スケム 1 に示された研究デザインに従って、ラットに投与した。完全なインシュリンの吸収を、血糖値効果を測定することによって評価した。カプセル投与のすぐ前及び、投与後、 $\frac{1}{2}$ 、

1、2、3、4 及び 6 時間後、ラットの尾から血液を採取した。ラットは、血液採取の間、エーテルにより麻酔をかけた。血液のグルコース濃度を、

500-Perid 法 (Boehringer, Germany) を用いて、510 nm で測定した。

本発明で示される製剤は、吸収プロモーターとして使用される親長 (C₁₂~C₁₄) の陰性界面活性剤、混合された乳化剤の組成物及び粘度の効果についてスクリーンされた多くの組成物から選択された。カプセルは、種々の比の Eudragit RS、S 及び L (第2表) の混合物により被覆され、そして上記の方法によって、増量及びインシュリン放出特性について試験された。適切な放出プロファイルのいくつかは、第1及び2図に示されている。

第1図は、ラットに経口投与されるために選択された、2 種の製剤、RS 1 及び RS 2 の pH 7.5 及び 8.0 での時間放出経過を示す。放出される薬物%は、シンチレーションによって数えられた¹²⁵I-インシュリンから推定された。放出される

べき薬物の 95% に要する時間は、比較的短かく、15~40 分であり、そして緩慢及び pH に依存することが観察される。両製剤に関して、その時間は、

pH=7.5よりもpH=8.0の方が短い。RS1からの放出速度は、RS2からの放出速度よりもよい。従って、最初の15分間に放出される量は、RS2のために95%及びRS1のために55%であった。2分の遅れ時間がpH=8.0で検出され、そしてpH=7.5で、放出過程は同時であった。これらのRS1及びRS2の放出特性は、結腸周囲において便利である。さらに、これらの選択は、第2図に示されるように広いpH範囲(5~8)における放出挙動に基づかれた。pH-依存性放出過程は、製剤RS1及びRS2がpH7よりも低いpHで、インシュリンの検出可能な量を放出しないことを示す。試験された他の製剤、RS、RS3及びLSは、上腸腸管領域に対応してpH=6.0及びpH=7.0で、かなりの量の薬物を放出する。これらの製剤は、たとえpH=7.5及び8.0でのこれらの放出速度が遅延された製剤、RS1及びRS2の放出速度よりも早くても、目的のために不適切であると思われる。

選択されたカプセルを、スケム1に示される方

法に従って、ラットに投与し、そしてその結果を、41g.の中性インシュリンの腫瘍内投与によって得られた結果と比較した。

腫瘍投与の前のサンプルの血糖グルコース濃度の平均を、時間に対する反応曲線をプロットするための基準として使用した。第3図は、瘻口及び腫瘍内処理の後、生じる血糖グルコース濃度の変化を示す。試験されたおのおののインシュリン瘻口投与に関して生じた2時間の遅れ時間が、注目される。RS2の効果は高いが(血糖の45%減少)、しかしRS1より短い(それは約1時間続いた)。

プロモーターを含むインシュリンの腫瘍投与の短い持続期間の原因の1つは、インシュリン及びプロモーターの、腸管からの吸収速度の差異にあるであろうことが提案された。この仮説を試験するために、界面活性剤のみを含むカプセルを、インシュリン投与の前、1回及びインシュリン投与の後、1回投与した。前処理によって、変化は観察されなかった。しかしながら、インシュリンの

瘻口投与した後、30分後に与えられた界面活性剤は、薬物の生物学的利用能を改良しながら、約1時間、RS2の持続期間を延びた。類似する結果がNishihata など、*J.Pharm. Pharmacol.* 37, 22-26によって得られた。それは、犬へのインシュリンの腫瘍投与におけるプロモーター(エタミン)のポスト-投与は、19.4%~38.2%の生物学的利用能を改良した。

時間に対する%グルコース及び%グルコースの減少の曲線がプロットされ(第3及び4図を参照のこと)、そして時間に対する%グルコース減少曲線の領域(AUC)、最大グルコース減少(C_{max})及び最大効果の時間(t_{max})が、これらの曲線から推定された。それらの値は、表3表に与えられている。瘻口投与されたインシュリン(RS2)及び腫瘍内投与されたインシュリンのAUCの間の比較は、瘻口投与されたインシュリンは効果的であるが、しかしその生物学的利用能は比較的低いということを明確に指摘する。製剤RS2により得られたC_{max} (p=0.01)及

びプロモーターのポスト-投与の延長効果は価値あるしである。

表1表 軟質ゼラチンカプセルの組成物。

材 料	Caps.Ins.1*	Caps.Ins.2**	Caps.Surf.***
豚インシュリン	81u	81u	---
100%インシュリン(原)	5 mg	---	---
ナトリウムラウレート	4 me	4 me	4 me
セチルアルコール	15 me	15 me	15 me
アラキス油	100 me	100 me	100 me

* イービトロで試験された。

** イービトロで投与された。

Caps.Ins.1-ラベルされたインシュリン、インシュリン希釈剤及び界面活性剤を含むカプセル。

Caps.Ins.2-インシュリン、希釈剤及び界面活性剤を含むカプセル。

Caps.Surf.-インシュリンを含まないが、しかし界面活性剤を含むカプセル。

以下が白

特開昭62-195324 (11)

スキーム1

ラットの数 ラット当りに投与されたカプセルの数

	Caps. Ins. (RS 1)	Caps. Ins. (RS 2)	Caps. Surf. (RS 2)
5	2	—	—
5	—	2	—
5	—	2	1*
5	—	2	1**
4	—	—	2

インシュリンカプセルの投与の前**及び後*、
30分。上のインシュリンカプセルのすべては、
第1表においてCaps. Ins. 2として言及された薬剤
(界面活性剤を含む)を含む。

以下余白

第2表 カプセル*を被覆するために使用される
Eudragit RS、S及びLの割合。

製 剤	Eudragit		
	RS	S	L
RS	2	—	8
RS 1	4	6	—
RS 2	2	2	6
RS 3	1	—	9
LS	—	7	3

*溶媒：アセトン及びイソプロピルアルコール。
以下余白

第3表 膵臓内投与と比較して、Eudragitにより
被覆された軟質カプセルの経口投与に基
づくラット中のインシュリンの低血糖効
果に関するいくつかの薬物力学的パラ
メーター。

処 理	負重量 in	投与量 in/kg	AUC %グルコース 減少	C _{max} 減少	t _{max} 時
i.p.	4	15	258	58	2
P.O. RS1	16	59	110	45	3
RS2	16	59	96	32	3
RS2+Surf.	16	59	131	42	3

i.p. = 腹腔内。

P.O. = 経口。

4. 図面の簡単な説明

第1図、pH=7.5及び8で試験された、Eudragit
混合物により被覆されたカプセルから
のインシュリンの放出プロフィール。

製剤：○RS 1、□RS 2。

第2図、Eudragit S、L及びRSの種々の混

合物により被覆された軟質カプセルか
らのインシュリンの放出速度に対する
pHの効果 (下の第3図の説明を参照の
こと)。

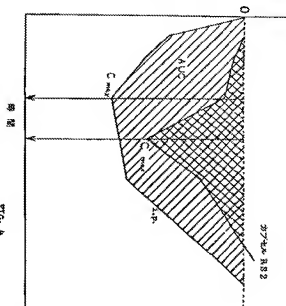
第3図、吸収増強性製剤 (製剤のために第1
表を参照のこと) を含む、被覆された
軟質カプセルによる正常なラットへの
経口投与されたインシュリンの低血糖
効果。第2及び3図の記号：☆2カプ
セルRS 1；○2カプセルRS 2；
□2カプセルRS 2+1カプセル界面
活性剤、アスターインシュリン投与；
●インシュリンi.p. 410；★2カプ
セル界面活性剤 (インシュリンを含む)。
おのおのの点は、インシュリン投与の
ための5匹の動物及び対照のための4
匹の動物の平均±SDである。

第4図、410のインシュリンの膵臓内投与と比
較して、被覆されたカプセル中の16
10のインシュリンの経口投与に基づく、

時間(時)に対する%血液グルコース
の減少の曲線下の領域(AUC)。

カプセル内に吸収プロモーターを含む医薬組成
物を有するゼラチンカプセル上への、上で記載し
たような被覆、たとえばEudragit被覆、特に
Eudragit RS1又はRS2被覆の使用は、今ま
で注射によってのみ投与され得た薬物の経口投与
を可能にする革新的な投与システムを提供する。

グルコース減少



特許出願人

アール・ビー・シュラー コーポレーション

特許出願代理人

弁理士 青木 明
弁理士 西 銀 和 之
弁理士 石 田 敬
弁理士 山 口 昭 之
弁理士 西 山 雅 也

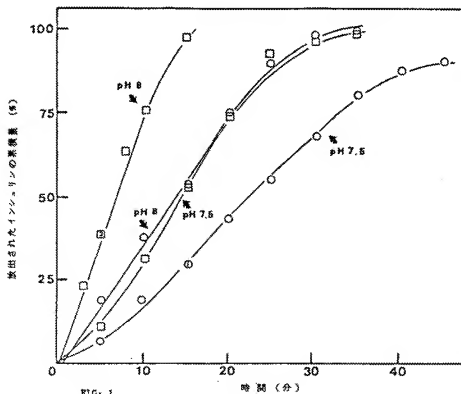
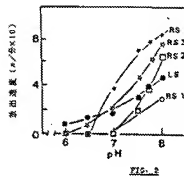
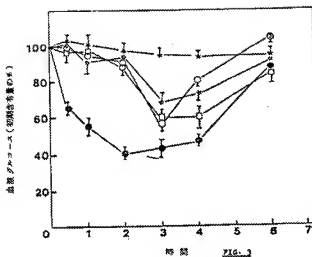


FIG. 1



手続補正書(方式)

昭和62年3月20日

特許庁長官 黒田 明雄 殿

1. 事件の表示

昭和61年特許第282174号

2. 発明の名称

目標とする猫への投与システム

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 アール・ビー・シュラー
コーポレーション

4. 代理人

住所 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号

株式会社ノビル 電話 504-0721

氏名 丹理士 (6579) 青木 順
(外4名)

5. 補正命令の日付

昭和62年2月24日(発送日)

6. 補正の対象

(1) 願書の「出願人の代表者」の欄

(2) 委任状

(3) 明細書

7. 補正の内容

(1)(2) 別紙の通り

(3) 明細書の序言(内容に変更なし)

8. 添付書類の目録

(1) 訂正願書 1通

(2) 委任状及び取文 各1通

(3) 序言明細書 1通